2M

УДК 519.876.2:611.018.4

В.П. Марценюк, І.Є. Андрущак, І.С. Гвоздецька
Тернопільский державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Україна
marceniuk@yahoo.com, irasoroka@rambler.ru

Існування та додатність розв'язків узагальненої моделі динаміки Гомперца

Побудова та дослідження компартментних моделей популяційної динаміки вимагає отримання конструктивних умов існування та додатності розв'язків. Тоді як в лінійних випадках та таких, що до них зводяться, для таких задач отримані ефективні критерії, то для нелінійних систем тут виникають певні труднощі. У роботі розглядається узагальнена модель динаміки Гомперца, яка, на відміну від «скалярного» випадку, не має явного розв'язку. Застосовуючи принцип стискувальних відображень для такої моделі отримано конструктивні умови існування та додатності розв'язків.

Вступ

Динаміка Гомперца – це динаміка, яка є експоненціальною в малі моменти часу і прямує до деякого асимптотичного рівня у великі моменти часу [1].

Найпростіша модель Гомперца (запропонована Б. Гомперцом, 1779 – 1865) представлена рівнянням:

$$\frac{dN(t)}{dt} = r\ln\left(\frac{K}{N(t)}\right)N(t),$$

розв'язком якого є функція Гомперца:

$$N(t) = Ke^{-ce^{-rt}},$$

де c – деяка стала.

За формулою Гомперца – Мейкхема розраховується кількісна оцінка показників смертності, старіння, тривалості життя. Залежність смертності від віку [2]:

$$m(t) = R_0e^{at}.$$

Модель Гомперца використовують для моделювання впливу факторів зовнішнього середовища на показники здоров'я населення [3].

Доведено, що динаміка Гомперца визначає існування фрактально-стохастичного дуалізму на мікроскопічному рівні надмолекулярних, клітинних систем [4].

Моделі Гомперца знайшли практичне обґрунтування в онкології при описі росту ракової пухлини. Для цього до уваги беруть такі міркування. Експоненціальне зростання – це найпростіше можливе зростання кількості клітин, що відповідає поділу клітин, який відбувається у рівні проміжки часу. Експоненціальне зростання не може тривати нескінченно. Коли розміри пухлини становлять кілька відсотків від розміру органа-мішені, орган-мішень не може повністю витримувати пухлину. В цей час експоненціальне зростання сповільнюється і прагне, аби досягти деякого асимптотичного рівня [1].

Зв'язок між динамікою Гомперца і динамікою росту популяції клітин був використаний у створенні змішаної моделі, яка дає аналітичний розв'язок для клітин, що розвиваються, і тих, що перебувають в стані спокою, а також співвідношення між параметрами моделі [5].

У роботі [6] запропоновано узагальнену модель динаміки Гомперца з урахуванням підпопуляцій пулів пухлинних клітин та їх впливу на нормальні клітини. Тому **метою даної роботи** є дослідити умови існування та додатності розв'язків моделі, яка може бути використана при вирішенні задач оптимального керування процесом лікування онкологічних захворювань.

Основна частина

Розглядається модель:

$$\frac{d\eta_i(t)}{dt} = \sum_{s=1}^{K} a_{is}\eta_s(t)\ln\frac{\theta}{\sum_{s=1}^{K}\eta_s(t)} + \sum_{s=1}^{K} b_{is}\eta_s(t), \quad i=\overline{1,K},$$

$$\frac{dN_j(t)}{dt} = N_j(t)\left\{\sum_{s=1}^{n}\lambda_{js}\ln\frac{\theta_s}{N_s(t)} - \sum_{s=1}^{K}\sigma_{sj}\eta_s(t)\right\}, \quad j=\overline{1,n},$$

$$t\in[t_0,\infty). \tag{1}$$

з початковими умовами:

$$\eta_i(t_0)=\eta_{i,0}, i=\overline{1,K}, \quad N_j(t_0)=N_{j,0}, j=\overline{1,n}, \tag{2}$$

які задовольняють:

$$\sum_{i=1}^{K}\eta_{i,0}<\theta, \quad N_{j,0}>0, j=\overline{1,n}. \tag{3}$$

До моделі (1) – (3) можуть бути зведені моделі динаміки Гомперца, що розглядаються в роботі.

У даній роботі буде встановлено умови, при яких існують додатні розв'язки (1) – (3), що задовольняють:

$$\eta(t)=(\eta_1(t),\ldots,\eta_K(t))\in S^1_\theta[t_0,\infty), \quad N(t)=(N_1(t),\ldots,N_n(t))\in C^1[t_0\infty), \tag{4}$$

де $S^1_\theta[t_0,\infty)=\left\{(\phi_1(t),\ldots,\phi_K(t))\in C^1[t_0,\infty): \sum_{i=1}^{K}\phi_i(t)<\theta, t\in[t_0,\infty)\right\}$.

Поряд з рівняннями (1) розглядаються їх інтегральні аналоги:

$$\eta_i(t)=\eta_{i,0}+\int_{t_0}^{t}\left[\sum_{s=1}^{K}a_{is}\eta_s(t)\ln\frac{\theta}{\sum_{s=1}^{K}\eta_s(t)}+\sum_{s=1}^{K}b_{is}\eta_s(t)\right]dt = \mathrm{A}_{\eta_i}(\eta(t)), \quad i=\overline{1,K} \tag{5}$$

$$N_j(t)=N_{j,0}+\int_{t_0}^{t}N_j(t)\left\{\sum_{s=1}^{n}\lambda_{js}\ln\frac{\theta_s}{N_s(t)}-\sum_{s=1}^{K}\sigma_{sj}\eta_s(t)\right\}dt = \mathrm{A}_{N_j}(\eta(t),N(t)), \quad j=\overline{1,n}$$

Лема 1. Нехай:

1) початкові умови системи (1) задовольняють нерівність (3);
2) виконується умова (A_0) для довільного вектора $\xi\in R^K: 0<\sum_{i=1}^{K}\xi_i<\theta$:

$$\sum_{i,s=1}^{K}a_{is}\xi_s\frac{\sum_{s=1}^{K}\xi_s}{\theta}+\sum_{i,s=1}^{K}(b_{is}-a_{is})\xi_s>0, \quad a_{is}>0, \quad i,s=\overline{1,K}. \tag{6}$$

Тоді будь-який розв'язок (1), (2) для довільного $t \in (t_0, \infty)$ задовольняє нерівності:

$$\sum_{i=1}^{K} \eta_i(t) > 0, \tag{7}$$

$$N_j(t) > 0,\ j = \overline{1,n}\,. \tag{8}$$

Доведення. Припустимо, що існує перший момент часу $t_2 > t_0$, коли $\sum_{i=1}^{K} \eta_i(t_2) = 0$. Тоді внаслідок неперервності в як завгодно близькому околі t_2 існує t_1, такий, що $\sum_{i=1}^{K} \eta_i(t_1) > 0$. Тоді, скориставшись рівностями (5) та використавши нерівність $\ln\frac{\theta}{x} \ge \frac{x}{\theta} - 1,\quad x, \theta > 0$ і припущення (A_0), отримуємо:

$$0 = \sum_{i=1}^{K} \eta_i(t_2) = \sum_{i=1}^{K} \eta_i(t_1) + \sum_{i=1}^{K} \int_{t_1}^{t_2} \left[\sum_{s=1}^{K} a_{is}\eta_s(t) \ln \frac{\theta}{\sum_{s=1}^{K} \eta_s(t)} + \sum_{s=1}^{K} b_{is}\eta_s(t) \right] dt \ge$$

$$\ge \sum_{i=1}^{K} \eta_i(t_1) + \sum_{i=1}^{K} \int_{t_1}^{t_2} \left[\sum_{s=1}^{K} a_{is}\eta_s(t) \frac{\sum_{s=1}^{K} \eta_s(t)}{\theta} + \sum_{s=1}^{K} (b_{is} - a_{is})\eta_s(t) \right] dt > 0.$$

Отримали суперечність. Отже, (7) має місце.

Розглянемо друге рівняння в (1). Використавши векторні позначення та формулу варіації сталих, маємо:

$$\ln N(t) = \exp(\lambda(t - t_0)) \ln N(t_0) - \int_{t_0}^{t} \exp(\lambda(t - s)) \sigma \eta(s) ds\,, \tag{9}$$

де $\lambda = \{\lambda_{is}\}_{i,s=\overline{1,n}}$, $\sigma = \{\sigma_{si}\}_{i=\overline{1,n}, s=\overline{1,K}}$, $\exp(\ )$ – матрична експонента, $\ln N(t) = (\ln N_1(t), \ldots, \ln N_n(t))^T$. Звідси бачимо, що з умов (3) випливає (8).

Теорема 1. Нехай виконано умови леми 1. Тоді існує єдиний розв'язок задачі (1) – (3).

Доведення. Зауважимо, що розв'язок рівнянь для $N_j(t)$ існує і є єдиним, як тільки такі властивості має розв'язок рівняння для $L_i(t)$. Для цього слід скористатися формулою (9).

В силу леми 1 розв'язок системи (1) повинен задовольняти нерівності (7), (8). Тому, використавши нерівність $\ln\frac{\theta}{x} < \frac{\theta}{x} - 1,\quad x, \theta > 0$ в (1) отримаємо:

$$\frac{d\eta_i(t)}{dt} = \sum_{s=1}^{K} a_{is}\eta_s(t) \ln \frac{\theta}{\sum_{s=1}^{K} \eta_s(t)} + \sum_{s=1}^{K} b_{is}\eta_s(t) \le \bar{a}K^2\theta + \sum_{s=1}^{K} b_{is}\eta_s(t),\quad i = \overline{1,K} \tag{10}$$

Отже, система (1) – (3) мажорується лінійною системою з тими ж початковими умовами, розв'язок якої неперервний і існує при всіх $t \ge t_0$. Неперервність правих частин (1) і їх похідних в околі початкових умов гарантує локальне існування і єдиність розв'язку [7].

Наслідок 1. Нехай виконуються умови теореми 1 та виконується умова (A_1) – або матриця $B = \{b_{is}\}_{i,s=\overline{1,K}}$ вироджена, або матриця B – не вироджена і для довільного вектора $\xi = (\xi_1,...,\xi_K) \in R_+^K : \sum_{i=1}^{K} \xi_i \geq \theta$ виконується нерівність:

$$\theta \frac{\sum_{i,s=1}^{K} a_{is}\xi_s}{\sum_{s=1}^{K} \xi_s} + \sum_{i,s=1}^{K} (b_{is} - a_{is})\xi_s < 0, \quad a_{is} \geq 0, i,s = \overline{1,K}. \tag{11}$$

Тоді існує єдиний розв'язок (1) – (3), такий, що для довільного $t \in [t_0, \infty)$ має місце:

$$\sum_{i=1}^{K} \eta_i(t) < \theta . \tag{12}$$

Доведення. У випадку, якщо матриця B – вироджена, то розв'язки, для яких $\sum_{i=1}^{K} \eta_i(t) = \theta$, є точками рівноваги і нерівність (12) виконується.

Розглянемо випадок, коли B – невироджена. Тоді з рівняння (1) видно, що жодна точка, для якої $\sum_{i=1}^{K} \eta_i(t) = \theta$, не може бути точкою рівноваги.

Припустимо противне, тобто нехай існує момент часу t_1, коли $\sum_{i=1}^{K} \eta_i(t_1) = \theta$. Оскільки точка $(\eta_1(t_1),...,\eta_K(t_1))$ не є точкою рівноваги, то в як завгодно близькому околі t_1 існує момент часу t_2, коли $\sum_{i=1}^{K} \eta_i(t_2) > \theta$. Тоді, використавши рівняння (1) і нерівність $\ln\frac{\theta}{x} < \frac{\theta}{x} - 1, \quad x, \theta > 0$ маємо:

$$\theta < \sum_{i=1}^{K} \eta_i(t_2) = \sum_{i=1}^{K} \eta_i(t_1) + \sum_{i=1}^{K} \int_{t_1}^{t_2} \left[\sum_{s=1}^{K} a_{is}\eta_s(t) \ln \frac{\theta}{\sum_{s=1}^{K} \eta_s(t)} + \sum_{s=1}^{K} b_{is}\eta_s(t) \right] dt <$$

$$< \theta + \sum_{i=1}^{K} \int_{t_1}^{t_2} \left[\theta \frac{\sum_{s=1}^{K} a_{is}\eta_s(t)}{\sum_{s=1}^{K} \eta_s(t)} + \sum_{s=1}^{K} (b_{is} - a_{is})\eta_s(t) \right] dt < \theta.$$

Отримали суперечність.

Наслідок 2. При виконанні умов теореми 1 оператори $A_{\eta_i}(\eta(t)), \quad i = \overline{1,K}$ та $A_{N_j}(\eta(t), N(t)), \quad j = \overline{1,n}$, що означені на відповідних банахових просторах, задовольняють принципу стискаючих відображень, а їх нерухомі точки є розв'язками задачі (1) – (3), які задовольняють умови (7), (8).

Висновок

Отже, в роботі розглянуто модель узагальненої динаміки Гомперца. Дана модель враховує різні пули пухлинних клітин та підпопуляції нормальних клітин. Запропоновано конструктивні умови існування, єдиності та додатності розв'язків моделі.

Література

1. Retsky M. Cancer Growth: Implications to Medicine and Malpractice. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.tabexperts.com/tumor.html.
2. Гаврилов Л.А. Биология продолжительности жизни / Л.А. Гаврилов, Н.С. Гаврилова. – М. : Наука, 1991. – 280 с.
3. Корчевский А.А. Разработка научных основ системного анализа и прогнозирования воздействия факторов окружающей среды на интегральные демографические показатели : дис. … канд. биол. наук / Корчевский А.А. – М., 2007.
4. Waliszewski P. A principle of fractal-stochastic dualism and Gompertzian dynamics of growth and self-organization / P. Waliszewski // Biosystems. – 2005. – Vol. 82(1). – P. 61-73.
5. Kozusko F. Combining Gompertzian growth and cell population dynamics / F. Kozusko, Z**.** Bajzer // Mathematical Biosciences. – 2003. – Vol. 185. – P. 153-167.
6. Наконечный А.Г. Задачи управляемости для дифференциальных уравнений динамики Гомперца / А.Г. Наконечный, В.П. Марценюк // Кибернетика и системный анализ. – 2004. – № 2. – С. 123-133.
7. Демидович Б.П. Лекции по математической теории устойчивости / Демидович Б.П. – М. : Наука, 1967. – 472 с.

Literatura

1. Available at:http://www.tabexperts.com/tumor.html.
2. Gavrilov L.A. Moscow : Nauka, 1991. 280 p.
3. Korchevskij A. A.Dis. kand. biol. nauk. Moscow. 2007.
4. Waliszewski P. Biosystems. 2005. Vol. 82(1). P. 61-73.
5. Kozusko F. Mathematical Biosciences. 2003. Vol. 185. P. 153-167.
6. Nakonechnyj A.G., Kibernetika i sistemnyj analiz. 2004. № 2. P. 123-133.
7. Demidovich B.P. Moscow: Nauka. 1967. 472 p.

В.П. Марценюк, И.Е. Андрущак, И.С. Гвоздецкая

Существование и положительность решений обобщенной модели динамики Гомперца

Построение и исследование компартментных моделей популяционной динамики требует получения конструктивных условий существования и положительности решений. Тогда как в линейных случаях и таких, которые к ним сводятся, для таких задач получены эффективные критерии, то для нелинейных систем здесь возникают определенные трудности. В работе рассматривается обобщенная модель динамики Гомперца, которая, в отличие от «скалярного» случая, не имеет явного решения. Применяя принцип сжимающих отображений для такой модели получены конструктивные условия существования и положительности решений.

V.P. Martsenjuk, I.E. Andrushchak, I.S. Gvozvetska

Existence and Positivity of Solutions of Generalized Model of Gompertz's Dynamics

Building and investigation of compartment models of population dynamics require constructive conditions for existence and positivity of solutions. While in linear cases and in cases raised to them effective criteria are found, then there are some difficulties in nonlinear systems. The article deals with the generalized model of Gompertz's dynamics, which is different from "scalar" caseand doesn't have explicit solution. By using principle of contracting mappings for this model the constructive conditions for existence and positivity of solutions have been found.

Стаття надійшла до редакції 15.03.2011.